



REC'D 02 OCT 2003

WIPO PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 26 201.2
Anmeldetag: 12. Juni 2002
Anmelder/Inhaber: IFAC GmbH & Co KG Institut für Angewandte
Colloidtechnologie, Duisburg/DE
Bezeichnung: Etheralkohole als Lösungsmittel und diese
enthaltende Emulsionen und Dispersionen
IPC: B 01 F, C 07 C, C 08 G

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 07. August 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

Best Available Copy

IFAC GmbH & Co.KG
Institut für Angewandte Colloidtechnologie

12. Juni 2002
I42312 SF/ewe

5 **Etheralkohole als Lösungsmittel und diese enthaltende Emulsionen und Dispersionen**

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Etheralkoholen als Lösungsmittel oder Lösungsvermittler für in lipophilen und hydrophilen Medien unzureichend lösliche oder unlösliche organische Verbindungen sowie als Dispergiermittel für (Micro)Pigmente. Die Erfindung betrifft ferner Etheralkohole enthaltende Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsionen (EP/O-Emulsionen), Verfahren zu ihrer Herstellung, diese Emulsionen enthaltende Etheralkohol/Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen (EP/O/W-Emulsionen), deren Verwendung in kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agrowirkstoff-15 Zusammensetzungen und derartige kosmetische und/oder pharmazeutische und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzungen.

In kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzungen werden häufig Emulsionen mit Wirkstoffen eingesetzt, mit denen für die gewünschte 20 Anwendungsform geeignete Zusammensetzungen hergestellt werden können. Die Herstellung von Polyol-in-Öl-Emulsionen und Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen ist an sich bekannt. Mit Hilfe derartiger Emulsionen können kosmetische und/oder pharmazeutische Wirkstoffe in eine für die Anwendung geeignete Form überführt werden. Die DE-A-43 41 114 betrifft wasserfreie X/O-Emulsionen, die eine nichtwässrige, mit Öl 25 nicht mischbare Phase und eine Ölphase enthalten. In der nichtwässrigen, mit Öl nicht mischbaren Phase kann ein Wirkstoff, der auch als Feststoff vorliegen kann, für beispielsweise medizinische, kosmetische oder technische Anwendungen enthalten sein. Die Emulsion wird unter Verwendung eines speziellen Emulgators hergestellt, der einen HLB-Wert von maximal 6 hat oder ein W/O-Emulgator ist. Als einsetzbares Polyol werden 30 Propylenglykol, Butylenglykol, Polyalkylenglykol, Glycerin, Polyglycerin und deren Mischungen erwähnt.

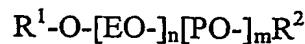
Die DE-A-43 41 113 betrifft eine stabile multiple Emulsion vom X/O/Y-Typ. Dabei ist X eine mit Öl nicht mischbare Komponente, O eine Ölphase und Y eine wässrige Phase.

Es werden insbesondere W/O/W-Emulsionen und P/O/W-Emulsionen beschrieben, wobei als Polyolphase wiederum Propylenglykol, Butylenglykol, Polyalkylenglykol, Glycerin, 5 Polyglycerin oder deren Mischungen eingesetzt werden können.

Zahlreiche kosmetische oder pharmazeutische oder Agrowirkstoffe sind nicht in hydrophilen und lipophilen Medien löslich. Sie sind insbesondere nicht in Wasser oder Öl löslich. Derartige Wirkstoffe können daher häufig nur in Form feinteiliger Dispersionen 10 der Feststoffe in Trägermedien appliziert werden, was zu Nachteilen bei der Formulierung, Dosierung und Anwendung führt. Durch das Vorliegen von Feststoffen werden komplexe Formulierungen der kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen erhalten. Zudem können Wirkstoffe häufig nicht in geeigneter Form einer Anwendung zugeführt werden.

15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung von kosmetisch, pharmazeutisch und agrotechnisch verträglichen Lösungsvermittlern für in hydrophilen und lipophilen Medien unzureichend lösliche oder unlösliche Wirkstoffe. Weiterhin sollen Polyol-in-Öl-Emulsionen mit einer neuartigen Polyolersatzkomponente bereitgestellt werden, wobei die 20 Ersatzkomponente als Lösungsvermittler für die Wirkstoffe wirken kann. Den Nachteilen der bekannten Wirkstoffformulierungen soll damit abgeholfen werden.

Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch die Verwendung von Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I)



(I)

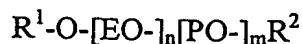
mit der Bedeutung

30 R^1 C₁₋₄-Alkyl,
 R^2 Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,
 n im Mittel 1 bis 100,
 m im Mittel 0 bis n/2
35 EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge

vorliegen können,

als Lösungsmittel, Lösungsvermittler oder Dispergierhilfsmittel für in lipophilen und hydrophilen Medien unzureichend bzw. gering lösliche oder unlösliche organische Verbindungen und als Dispergierhilfsmittel oder kontinuierliche Phase für (Micro)Pigment-Dispersionen und die so erhaltenen Lösungen und Dispersionen. Die Aufgabe wird ferner gelöst durch eine Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsion, enthaltend mindestens einen Etheralkohol der allgemeinen Formel (I)

10



(I)

mit der Bedeutung

15

R^1 C_{1-4} -Alkyl,
 R^2 Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl,
 n im Mittel 1 bis 100,
 m im Mittel 0 bis $n/2$
20 EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge vorliegen können,

in einer mit Öl nicht mischbaren Etheralkohol/Polyolphase, eine Ölphase und mindestens einen Emulgator.

In den Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I) können von Ethylenoxid und gegebenenfalls zusätzlich von Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine vorliegen. Diese Grundbausteine haben die Strukturen $-CH_2-CH_2-O-$, $-CH_2-CH(CH_3)-O-$ und $-CH(CH_3)-CH_2-O-$. Wenn die beiden von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleiteten Grundbausteine vorliegen, können sie in beliebiger Reihenfolge vorliegen. Dies bedeutet, dass jeweils ein oder mehrere von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Blöcke miteinander verbunden sein können. Ferner können die von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleiteten Einheiten auch alternierend oder statistisch vorliegen. Die zwischen diesen Formen möglichen kontinuierlichen Übergänge sind ebenfalls erfindungsgemäß möglich.

In der allgemeinen Formel (I) ist der Anteil der von Propylenoxid abgeleiteten Grundbausteine maximal ein Bruchteil der Menge von Ethylenoxid abgeleiteten Grundbausteine. Während im Mittel 1 bis 100, vorzugsweise 2 bis 70, besonders bevorzugt

5 3 bis 50, insbesondere 5 bis 15 von Ethylenoxid abgeleitete Grundbausteine vorliegen, liegen 0 bis $n/2$, vorzugsweise 0 bis $n/4$, besonders bevorzugt 0 bis $n/8$ von Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine im Mittel vor. Sofern von Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine vorliegen, beträgt ihre Menge vorzugsweise $n/10$ bis $n/4$, besonders bevorzugt $n/8$ bis $n/5$. Bei den Zahlen n und m handelt es sich um Mittelwerte, da sich bei 10 der Alkoxylierung in der Regel eine Verteilung des Alkoxylierungsgrades einstellt. Deshalb sind auch ungradzahlige Werte für n und m möglich. Die Breite der Verteilung des Alkoxylierungsgrades hängt unter anderem auch vom verwendeten Alkoxylierungskatalysator ab. Es ist auch möglich, diskrete Alkoxylierungsgrade oder sehr eng verteilte Verteilungen des Alkoxylierungsgrades einzustellen.

15

R^1 ist ein C₁₋₄-Alkylrest, vorzugsweise C₁₋₃-Alkylrest, besonders bevorzugt C₁₋₂-Alkylrest, insbesondere ein Methylrest. Propylreste umfassen n-Propyl und iso-Propyl, während Butylreste n-Butyl, iso-Butyl, tert. Butyl umfassen.

20 R^2 bedeutet Wasserstoff oder einen Rest, wie er vorstehend für R^1 definiert ist. Dabei ist die Bedeutung von R^2 unabhängig von der Bedeutung des Restes R^1 . Besonders bevorzugt ist R^2 Wasserstoff. Der in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendete Ausdruck "Etheralkohol" umfasst sämtliche Verbindungen der allgemeinen Formel (I), d.h. auch die Fälle, in denen R^2 kein Wasserstoffatom ist und somit keine freien Hydroxylgruppen im Molekül vorliegen.

Bevorzugt handelt es sich beim Etheralkohol um ein Methanolethoxylat mit 5 bis 15 Ethylenoxid-Einheiten.

30 Speziell bevorzugt werden Polyethylenglykolmonomethylether (12EO) und Polyethylenglykolmonomethylether (7EO) eingesetzt. Hierbei handelt es sich um reine Methylalkoholethoxylate. Derartige Verbindungen sind an sich bekannt und wurden bisher für die Herstellung von methylendgruppenverschlossenen Fettsäurepolyethylenglykolestern eingesetzt. Die Verbindungen sind handelsüblich.

Erfindungsgemäß werden besonders bevorzugt Etheralkohole der allgemeinen Formel (I) eingesetzt, die bei Raumtemperatur (25°C) flüssig sind.

Der Ausdruck "Etheralkohol/Polyol", wie er zur Beschreibung von Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsionen (EP/O), Etheralkohol/Polyol-Phasen und Etheralkohol/Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen (EP/O/W) verwendet wird, gibt an, dass eine Etheralkoholphase oder eine gemischte Etheralkohol/Polyol-Phase vorliegen kann. Die entsprechende Trägerphase wird damit entweder nur durch die Etheralkohole der allgemeinen Formel (I) gebildet, oder es liegen Gemische der Etheralkohole mit Polyolen vor. Zusätzlich können, wie im folgenden beschrieben, organische oder anorganische Verbindungen in der Etheralkohol/Polyol-Phase vorliegen.

In den erfundungsgemäßen Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsionen (EP/O-Emulsionen) können eine oder mehrere Etheralkohol/Polyolphasen vorliegen. Vorzugsweise liegt eine Etheralkohol/Polyolphase vor, die mindestens einen wie vorstehend beschriebenen Etheralkohol enthält. Vorzugsweise liegen in der Polyolphase mindestens 50 Gew.-%, besonders bevorzugt mindestens 80 Gew.-%, insbesondere mindestens 95 Gew.-% des Etheralkohols vor, bezogen auf die gesamte Etheralkohol/Polyolphase. In der Etheralkohol/Polyolphase kann auch Wasser in einer Menge von maximal 20 Gew.-%, vorzugsweise maximal 10 Gew.-%, insbesondere maximal 5 Gew.-% enthalten sein, bezogen auf die gesamte Etheralkohol/Polyolphase. Vorzugsweise ist die Etheralkohol/Polyolphase weitgehend oder vollständig wasserfrei. Die Summe aus Etheralkohol, anderem Polyol und Wasser ergibt dabei 100 Gew.-%.

Als Polyole können die üblichen bekannten Polyole wie Propylenglykol, Butylenglykol, Ethylenglykol, Polyalkylenglykol, Glycerin, Polyglycerin, Glycoside, Sorbit, Mannit, Pentaerythrit, Trimethylolpropan oder Mischungen davon vorliegen. Als Polyalkylenglykole kommen insbesondere Polyethylenglykol und Polypropylenglykol in Frage. Weitere geeignete Polyole sind dem Fachmann bekannt, beispielsweise aromatische Polyole wie Emodin/Aloe Vera.

Besonders bevorzugt liegt in der Etheralkohol/Polyolphase einzig Etheralkohol vor, wie er vorstehend beschrieben ist.

Die Etheralkohol/Polyolphase ist erfundungsgemäß nicht mit Öl mischbar. Dies bedeutet, dass sich bei der Herstellung der erfundungsgemäßen EP/O-Emulsionen vorzugsweise kein

Etheralkohol/Polyol in der Ölphase löst bzw. Öl in der Etheralkohol/Polyolphase löst. Geringfügige Abweichungen hiervon (etwa bis zu 5 Gew.-%, vorzugsweise bis zu etwa 1 Gew.-%, insbesondere bis zu etwa 0,5 Gew.-% Löslichkeit) sind hierbei unbedeutlich. Es

5 kommt darauf an, dass in der EP/O-Emulsion eine Emulsion der Etheralkohol/Polyolphase in der Ölphase erhalten wird und keine Lösung des Etheralkohol/Polyols im Öl.

Als Öl können in der Ölphase alle bekannten geeigneten Öle und deren Gemische eingesetzt werden. Beispiele geeigneter Öle sind Silikonöle und Derivate davon, die linear 10 oder zyklisch sein können, natürliche Esteröle wie Traubenkernöl, Olivenöl oder Sonnenblumenöl, synthetische Esteröle wie Neutralöle, die linear oder verzweigt sein können, Paraffinöle und Isoparaffinöle, Esteröle, beispielsweise der Citrate, Lactate, Aleate, Salicylate, Cinnamate oder andere organische Lichtschutzfilter, oder von Campferderivaten, Triglyceride, Fettalkohole oder Mischungen davon.

15 In den EP/O-Emulsionen beträgt das Gewichtsverhältnis von Etheralkohol/Polyolphase zu Ölphase vorzugsweise 10:90 bis 90:10, besonders bevorzugt 25:75 bis 75:25 und insbesondere 40:60 bis 60:40.

20 Als Emulgatoren können beliebige geeignete Emulgatoren eingesetzt werden, die zur Herstellung einer Emulsion der Etheralkohol/Polyole in Öl geeignet sind. Beispiele geeigneter Emulgatoren sind Glycerinester, Polyglycerinester, Sorbitanester, Sorbitolester, Fettalkohole, Propylenglykolester, Alkylglucositester, Zuckerester, Lecithin, Silikoncopolymere, Wollwachs und deren Mischungen oder Derivate. Glycerinester, Polyglycerinester, Alkoxylate und Fettalkohole sowie Isoalkohole können sich beispielsweise ableiten von Rizinusfettsäure, 12-Hydroxystearinsäure, Isostearinsäure, Ölsäure, Linolsäure, Linolensäure, Stearinsäure, Myristinsäure, Laurinsäure und Caprinsäure. Neben den genannten Estern können auch Succinate, Amide oder Ethanolamide der Fettsäuren vorliegen. Als Fettsäurealkoxylate kommen insbesondere die 30 Ethoxylate, Propoxylate oder gemischten Ethoxylate/Propoxylate in Betracht.

35 Die Menge des Emulgators kann den praktischen Erfordernissen angepasst werden. Vorzugsweise wird der Emulgator in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,5 bis 15 Gew.-%, insbesondere 1 bis 8 Gew.-%, bezogen auf die gesamte EP/O-Emulsion, eingesetzt. Fallweise können hiervon abweichende Dosierungen erforderlich sein.

Gemäß einer Ausführungsform der Erfindung kann die Etheralkohol/Polyolphase bzw. die Etheralkohol-Lösung oder -Dispersion einen in der Phase gelösten kosmetischen und/oder pharmazeutischen Wirkstoff oder Parfums, Parfumöle oder Aromen enthalten. Es kann 5 sich auch um einen waschmitteltechnologischen, lebensmitteltechnologischen oder agrartechnologischen (Agro-)Wirkstoff handeln.

Bei den Wirkstoffen handelt es sich vorzugsweise um in lipophilen und hydrophilen 10 Medien unzureichend lösliche, insbesondere unlösliche organische Verbindungen. Die Verbindungen sind dabei insbesondere in Wasser und Öl unzureichend löslich bzw. unlöslich. Es können beliebige geeignete Wirkstoffe eingesetzt werden, sofern sie sich in dem Etheralkohol bzw. der den Etheralkohol enthaltenden Etheralkohol/Polyolphase lösen. Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise Dichlorphenac, Ibuprofen, Acetylsalicylsäure, Salicylsäure, Erythromycin, Ketoprofen, Cortison, Glucocorticoide.

15 Weiterhin geeignet sind kosmetische Wirkstoffe, die insbesondere oxidations- oder hydrolyseempfindlich sind wie beispielsweise Polyphenole. Hier seien genannt Catechine (wie Epicatechin, Epicatechin-3-gallat, Epigallocatechin, Epigallocatechin-3-gallat), Flavonoide (wie Luteolin, Apigenin, Rutin, Quercitin, Fisetin, Kaempferol, Rhamnetin), 20 Isoflavone (wie Genistein, Daidzein, Glycitein, Prunetin), Cumarine (wie Daphnetin, Umbelliferon), Emodin, Resveratrol, Oregonin.

Geeignet sind Vitamine wie Retinol, Tocopherol, Ascorbinsäure, Riboflavin, Pyridoxin.

Geeignet sind ferner Gesamtextrakte aus Pflanzen, die u.a. obige Moleküle oder Molekülklassen enthalten.

Bei den Wirkstoffen handelt es sich gemäß einer Ausführungsform der Erfindung um 30 Lichtschutzfilter. Diese können als organische Lichtschutzfilter bei Raumtemperatur (25°C) in flüssiger oder fester Form vorliegen. Geeignete Lichtschutzfilter (UV-Filter) sind beispielsweise Verbindungen auf Basis von Benzophenon, Diphenylcyanacrylat oder p-Aminobenzoësäure. Konkrete Beispiele sind (INCI- oder CTFA-Bezeichnungen) Benzophenone-3, Benzophenone-4, Benzophenone-2, Benzophenone-6, Benzophenone-9, Benzophenone-1, Benzophenone-11, Etocrylene, Octocrylene, PEG-25 PABA, 35 Phenylbenzimidazole Sulfonic Acid, Ethylhexyl Methoxycinnamate, Ethylhexyl Dimethyl PABA, 4-Methylbenzylidene Camphor, Butyl Methoxydibenzoylmethane, Ethylhexyl

Salicylate, Homosalate sowie Methylene-Bis-Benzotriazolyl Tetramethylbutylphenol (2,2'-Methylen-bis-{6-(2H-benzoetiazol-2-yl)-4-(1,1,3,3-tetramethylbutyl)-phenol}, 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure und 2,4,6-Trianilino-p-(carbo-2'-ethylhexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin.

5

Weitere organische Lichtschutzfilter sind Octyltriazone, Avobenzone, Octylmethoxycinnamate, Octylsalicylate, Benzotriazole und Triazine.

Die Etheralkohole der allgemeinen Formel (I) können auch als Lösungsvermittler und/oder 10 Dispergator für Antischuppenmittel eingesetzt werden.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden als Wirkstoffe Antischuppen-Wirkstoffe eingesetzt, wie sie üblicherweise in kosmetischen oder pharmazeutischen Formulierungen vorliegen. Ein Beispiel hierfür ist Piroctone Olamine 15 (1-Hydroxy-4-methyl-6-(2,4,4-dimethylpentyl)-2(1H)-pyridone; vorzugsweise in Kombination mit 2-Aminoethanol (1:1)). Weitere geeignete Mittel zur Behandlung von Hautschuppen sind dem Fachmann bekannt.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform der Erfindung werden organische Farbstoffe als 20 Wirkstoffe bzw. an Stelle von Wirkstoffen eingesetzt.

Es können beliebige geeignete Mengen des Wirkstoffs in die Etheralkohol/Polyolphase eingebbracht werden. Die einbringbare Menge ist häufig durch die Löslichkeit und durch das letztendliche Anwendungsgebiet des Präparats bestimmt. In der Regel werden 0,01 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise 0,1 bis 80 Gew.-%, insbesondere 2 bis 50 Gew.-% des Wirkstoffs in den Etheralkohol bzw. die Etheralkohol/Polyolphase eingebracht, wobei sich der Gewichtsanteil auf die Summe von Wirkstoff und Etheralkohol/Polyol bezieht. Anders ausgedrückt kann in der vorstehend angegebenen Menge der Etheralkohol/Polyolphase der angegebene Gewichtsanteil an Etheralkohol/Polyol durch den Wirkstoff ersetzt sein. 30 Beispielsweise können, bezogen auf die reine Etheralkohol/Polyolphase, 0,01 bis 95 Gew.-% der Etheralkohol/Polyolphase durch den Wirkstoff ersetzt werden. Dies bedeutet, dass die vorstehenden Ausführungen zum Anteil der Etheralkohol/Polyolphase an der Emulsion weiterhin zutreffend bleiben. Der Gehalt an Etheralkohol/Polyol bzw. Etheralkohol verringert sich dann gerade um den Anteil an Wirkstoff, der dann in der 35 Etheralkohol/Polyolphase vorliegt.

Es ist auch möglich, ein übliches Trägersystem für den Wirkstoff mit dem Etheralkohol aufzufüllen, um zu der genannten Etheralkohol/Polyolphase zu gelangen.

5 Die vorstehend beschriebenen EP/O-Emulsion kann auch in Wasser oder eine Wasser-in-Öl-Emulsion emulgiert werden. Dabei resultiert eine Etheralkohol/Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsion (EP/O/W-Emulsion), die mindestens eine wie vorstehend beschriebene Emulsion und zusätzlich mindestens eine wässrige Phase enthält. Derartige multiple Emulsionen können im Aufbau den in DE-A-43 41 113 beschriebenen Emulsionen entsprechen, wobei

10 die Polyolkomponente in erfindungsgemäßer Weise variiert ist. Der Aufbau der Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsion kann dem Aufbau der in DE-A-43 41 114 beschriebenen Emulsionen entsprechen, wobei die erfindungsgemäße Etheralkohol/Polyolphase als Polyolphase eingesetzt wird.

15 Beim Einbringen der erfindungsgemäßen EP/O-Emulsion in Wasser oder wässrige Systeme kann das Gewichtsverhältnis der einzelnen Phasen in weiten Bereichen variiert werden. Vorzugsweise beträgt in der letztendlich erhaltenen EP/O/W-Emulsion der Gewichtsanteil der EP/O-Emulsion 0,01 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 70 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die gesamte EP/O/W-Emulsion.

20

Beim Einbringen der erfindungsgemäßen EP/O-Emulsion in eine O/W-Emulsion beträgt der Anteil der EP/O-Emulsion vorzugsweise 0,01 bis 60 Gew.-%, besonders bevorzugt 0,1 bis 40 Gew.-%, insbesondere 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die letztendlich erhaltene EP/O/W-Emulsion. In der O/W-Emulsion, die hierzu verwendet wird, beträgt der Ölanteil vorzugsweise 1 bis 80 Gew.-%, besonders bevorzugt 1 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die eingesetzte O/W-Emulsion.

30 Die einzelnen Phasen der Emulsionen können noch übliche für die einzelnen Phasen bekannte Inhaltsstoffe aufweisen. Beispielsweise können die einzelnen Phasen weitere in diesen Phasen lösliche pharmazeutische oder kosmetische Wirkstoffe enthalten. Die wässrige Phase kann beispielsweise organische lösliche Lichtschutzfilter, hydrophil gecoatetes Mikropigment, Elektrolyte, Alkohole usw. enthalten. Einzelne oder alle der Phasen können zudem Feststoffe enthalten, die vorzugsweise ausgewählt sind aus Pigmenten oder Micropigmenten, Mikrosphären, Silikagel und ähnlichen Stoffen. Die Ölphase kann beispielsweise organisch modifizierte Tonminerale, hydrophob gecoatete (Micro)Pigmente, organische öllösliche Lichtschutzfilter, öllösliche kosmetische

35

Wirkstoffe, Wachse, Metallseifen wie Magnesiumstearat, Vaseline oder Gemische davon enthalten. Als (Micro)Pigmente können Titandioxid, Zinkoxid und Bariumsulfat sowie Wollastonit, Kaolin, Talk, Al_2O_3 , Bismutoxidchlorid, micronisiertes Polyethylen, Glimmer, Ultramarin, Eosinfarben, Azofarbstoffe, genannt werden. Insbesondere 5 Titandioxid oder Zinkoxid sind in der Kosmetik als Lichtschutzfilter gebräuchlich und lassen sich mittels der erfindungsgemäßen Emulsionen besonders glatt und gleichmäßig auf die Haut auftragen. Mikrosphären oder Silikagel können als Träger für Wirkstoffe eingesetzt werden, und Wachse können beispielsweise als Grundlage für Polituren verwendet werden.

10

Die erfindungsgemäßen Etheralkohole können auch als Dispergierhilfsmittel oder kontinuierliche Phase für (Micro)Pigmentdispersionen eingesetzt werden. Derartige Systeme aus erfindungsgemäß Etheralkoholen und (Micro)Pigmenten enthalten typischerweise 10 bis 50 Gew.-% an (Micro)Pigmenten, besonders bevorzugt 35 bis 45 15 Gew.-% an (Micro)Pigmenten. Die aus den (Micro)Pigmenten und den Etheralkoholen erhältlichen Dispersionen können in Wasser oder in Öl eingebracht werden, ohne dass die Dispersion beeinträchtigt wird. Es ist damit durch Verwendung der Etheralkohole möglich, hydrophile Pigmente zu hydrophobieren und in eine Ölphase einzubringen, ohne dass der Dispersionsgrad sich verschlechtert. Die Erfindung betrifft damit auch eine Dispersion von 20 (Micro)Pigmenten und/oder unlöslichen organischen Verbindungen in Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I).

Die Wasserphase kann darüber hinaus Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol, Ethylenglykol und ähnliche Verbindungen sowie Derivate davon enthalten.

In entsprechender Weise kann man auch Arzneimittel, die oral verabreicht werden, aber unter den im Magen herrschenden Bedingungen nicht stabil sind oder an anderen Orten des Verdauungstraktes zur Einwirkung kommen sollen, mit einer erfindungsgemäßen Emulsion an ihren Wirkungsort bringen. Diese Emulsion wird im Magen nicht gebrochen, 30 so dass sie den Magen unverändert passiert. Der enthaltene Wirkstoff wird daher erst nachfolgend im Verdauungstrakt freigesetzt, indem der Emulgator abgebaut oder aufgelöst wird. Die Auswahl der Emulgatoren kann dabei auf die an den Wirkorten bestehenden Bedingungen eingestellt werden.

35 Die Verwendung von üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in den Emulsionen ist dem Fachmann bekannt.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen EP/O-Emulsionen kann nach bekannten Verfahren erfolgen, wie sie beispielsweise in DE-A-43 41 114 und DE-A-43 41 113 beschrieben sind.

5 Zur Herstellung werden üblicherweise die Etheralkohol/Polyolphase und die Ölphase, die jeweils Emulgator enthalten können, getrennt auf eine Temperatur im Bereich von 20 bis 90 °C erwärmt und anschließend unter Rühren zusammengegeben.

10 Die Emulsionen können in Abhängigkeit von der Zusammensetzung, vom Phasenvolumenverhältnis und dem gegebenenfalls vorhandenen Feststoffanteil als feste oder fließfähige Emulsionen hergestellt werden und vorliegen. Es handelt sich dabei um sehr stabile Emulsionen, die unter normalen Handhabungsbedingungen eine hohe 15 Langzeitstabilität aufweisen. Sie erfüllen insbesondere die üblichen Stabilitätsanforderungen im Temperaturbereich von -5 °C bis + 45 °C. Die in der Emulsion vorliegenden Tröpfchen sind dabei sehr beständig, weshalb die Emulsionen insbesondere als Träger für viele Arten von Wirkstoffen geeignet sind.

20 Die mit Hilfe der genannten Emulgatoren hergestellten Emulsionen können durch einen einfachen Mischvorgang unter Rühren erhalten werden, wobei die Stabilität der Emulsionen durch die eingetragene Rührwerksenergie und die Art des Rührwerkzeugs in der Regel kaum oder nicht beeinflusst wird. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Emulsion kann jedes geeignete handelsübliche Rührwerk eingesetzt werden.

30 Die erfindungsgemäßen Emulsionen werden bevorzugt in kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzungen verwendet. Damit betrifft die Erfindung auch derartige kosmetische und/oder pharmazeutische und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzungen, die mindestens eine der genannten Emulsionen enthalten. Bei den kosmetischen und/oder pharmazeutischen Zusammensetzungen kann es sich um Hand- oder Körperlotionen, Öle, Salben, Pasten, Gele, Lippenpflegeprodukte, Gesichtspflegeprodukte und ähnliche Zusammensetzungen handeln. Die Zusammensetzungen können dabei in fester, flüssiger oder Aerosolform zum Einsatz kommen.

35 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung von Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I) als Lösungsmittel, Lösungsvermittler oder Dispergierhilfsmittel für in lipophilen und hydrophilen Medien gering lösliche (< 10% Löslichkeit) oder unlösliche organische Verbindungen. Geeignete Moleküle oder Molekülgruppen sind beispielsweise

Salicylsäure, Sphingosine, Ceramide, Triterpensäure wie Oleanolinsäure, Betulinsäure, Betulin, Ursolsäure, Boswelliasäure, 18- β -Glycyrrhetinsäure, Forskolin, Sclareolid, Andrographolide.

5 Geeignet sind ferner Gesamtextrakte aus Pflanzen, die u.a. obige Moleküle oder Molekülklassen enthalten.

Als lipophile Medien kommen dabei die vorstehend genannten Öle in Betracht, als hydrophile Medien wässrige Medien mit einem Wasseranteil von mindestens 80, 10 vorzugsweise mindestens 90, insbesondere mindestens 95 Gew.-%. Als unlöslich werden Verbindungen angesehen, deren Löslichkeit unter 3%, vorzugsweise unter 1%, insbesondere unter 0,5% liegt.

15 Die Erfindung betrifft auch eine Lösung von in lipophilen und hydrophilen Medien unlöslichen organischen Verbindungen in Etheralkoholen, die wie vorstehend definiert aufgebaut sind.

20 Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von Etheralkoholen als Lösungsvermittler zum Einbringen von kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agro-Wirkstoffen in Polyol-in-Öl-Emulsionen oder Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen.

Die erfindungsgemäßen Emulsionen können für die darin enthaltenen Wirkstoffe eine Transport- und eine Depotwirkung zeigen. Sie können damit nicht nur als Carrier sondern auch als Depots wirken, die über einen bestimmten Zeitraum eine verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs erlauben.

Die erfindungsgemäßen Emulsionen zeigen die folgenden Vorteile:

30 Oxidationsempfindliche und hydrolyseempfindliche Wirkstoffe können stabil und insbesondere über einen längeren Zeitraum lagerstabil verkapselt werden. Der Feuchtigkeitsangriff auf die Wirkstoffe kann mit den erfindungsgemäßen Emulsionen zuverlässig verhindert werden.

35 In hydrophilen und lipophilen Medien unlösliche Wirkstoffe können in Form einer Emulsion bzw. Dispersion dargereicht werden.

Die Penetrationseigenschaften der kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen können durch Einsatz der erfundungsgemäßen Emulsionen positiv beeinflusst werden. Insbesondere in den beschriebenen multiplen Emulsionen können eine

5 Depotwirkung und eine verbesserte Penetration erreicht werden.

Die Überwindung der Hautpermeabilitätsbarriere wird dadurch erreicht, dass durch Ausbildung flüssigkristalliner Gel-Netzwerkstrukturen in den beschriebenen multiplen Emulsionen ein Ordnungszustand aufgebaut wird, der dem der Lipidbarriere der Haut entspricht. In einem derartigen Trägersystem werden die Penetrationseigenschaften der 10 genannten pharmakologischen und kosmetischen Wirkstoffe entscheidend verbessert.

Die Erfindung wird durch die nachstehenden Beispiele näher erläutert.

15 **Beispiel 1**

Lösung von Lichtschutzmitteln

Das Lichtschutzmittel 2,4,6-Trianilino-p-(carbo-2'-ethyl-hexyl-1'-oxi)-1,3,5-triazin wurde 20 bei Raumtemperatur unter Rühren in Polyethylenglykolmonomethylether (7 EO) gelöst. Es war eine Lösung zugänglich, die, bezogen auf die gesamte Lösung, 60 Gew.-% des Lichtschutzmittels enthielt.

Diese 60%-ige Lösung konnte in beliebigen Mischungsverhältnissen in C₁₂-C₁₅-Alkoholbenzoat eingemischt werden, wobei das erhaltene System in einem breiten Temperaturbereich von 5 bis 50°C stabil war. Bei Raumtemperatur (25°C) wurde eine Lagerzeit von mehr als 7 Tagen bestimmt, ohne dass es zu einer Ausflockung oder Phasentrennung kam.

30 In üblichen Ölen betrug die Löslichkeit dieses Lichtschutzmittels bisher maximal 13% (PPG-3-Myristylether). In C₁₂-C₁₅-Alkoholbenzoat wurde bislang nur eine Löslichkeit von etwa 4% gefunden.

Beispiel 2

Lösung eines Lichtschutzmittels

5

Das Lichtschutzmittel 2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon (Benzophenone-3) konnte bei Raumtemperatur in Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO) gelöst werden, wobei in der Lösung der Anteil des Lichtschutzmittels mehr als 30 Gew.-% betrug.

10 Bislang waren nur Lösungen zugänglich, die maximal 20 Gew.-% des Lichtschutzmittels enthielten.

Beispiel 3

15 *Löslichkeit von Lichtschutzmitteln*

2-Hydroxy-4-methoxybenzophenon-5-sulfonsäure konnte in Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO) gelöst werden, wobei die erhaltene Lösung mehr als 10 Gew.-% des Lichtschutzmittels enthielt. Das an sich wasserlösliche Lichtschutzmittel konnte als 20 Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO)-Lösung in eine Ölphase eingebracht werden, so dass es in dieser Formulierung als öllöslicher Lichtschutzfilter verwendet werden konnte.

Beispiel 4

Beispiel für die Herstellung einer EP/O-Emulsion

Handelsname

	Phase A	CTFA/INCI	Gew.-%
30	Polyphenols	Polyphenols	5.00
	Marlipal 1/7	2-Methoxyethanol, ethoxylated w. 7 EO	60.00
35	Phase B		

Dow Corning DC		
5225 C Formulation Aid	Cyclomethicone, dimethicone copolyol	15.90
5 Wacker Belsil®		
CM 040	Cyclomethicone	15.10
Abil® EM 97	Bis-PEG/PPG-14/14	
	Dimethicone	4.00
10		
Summe		100.00

Die Emulsion wurde hergestellt, in dem zunächst die Phasen A und B separat hergestellt wurden. Sodann wurde die Phase A bei Raumtemperatur langsam in die Phase B eingerührt, bis der mittlere Teilchendurchmesser in der Emulsion < 500 nm war. Die Teilchengröße wurde durch Laserlichtstreuung (Fraunhofer-Beugung) bestimmt.

Beispiel 5

20 Beispiel für die Herstellung einer O/W-Emulsion

	Handelsname Phase A	CTFA/INCI	OW1 [Gew.-%]	OW2 [Gew.-%]
30	Ceralution®H	Behenyl alcohol, glyceryl stearate, glyceryl stearate/citrate, sodium dicocoylenediamine PEG-15 sulfate	4.00	4.00
	Cosmacol®EBI	C ₁₂₋₁₅ Alkyl benzoate	12.00	5.00
35	Cosmacol®ELI	Di C ₁₂₋₁₃ Alkyl lactate	3.00	0.00
	Uvinul®MC 80	Octyl methoxycinnamate	0.00	7.00

Phase A1

5	Marlipal®1/7	2-Methoxyethanol, ethoxylated w. 7 EO	9.00	5.00
	Salicylsäure	Salicylic acid	1.00	0.00
10	Uvinul® 150	Octyl triazone	0.00	5.00

Phase B

15	pur. Water	Aqua	ad 100	ad 100
	Keltrol®	Xanthan gum	0.25	0.25

Phase C

20	Preservative	Preservative	q.s	q.s
	Summe		100.00	100.00

Zur Herstellung der O/W-Emulsion wurden die einzelnen Phasen zunächst getrennt hergestellt. Dann wurden die Phasen A und B auf 60 °C erwärmt. Die Phase A1 wurde auf etwa 65 °C erwärmt, bis alle Inhaltsstoffe gelöst waren. Sodann wurde sie langsam zur Phase A hinzugegeben. Anschließend wurde die Phase B zu den Phasen A/A1 hinzugegeben, und es wurde homogenisiert. Nachfolgend wurde auf 40 °C abgekühlt und weiter homogenisiert. Nach weiterem Abkühlen auf 35 °C wurde die Phase C langsam eingetragen.

Beispiel 6

Beispiel für die Herstellung einer EP/O/W-Emulsion

5	Handelsname Phase A	CTFA/INCI	EP/O/W [Gew.-%]
10	Ceralotion®H	Behenyl alcohol, glyceryl stearate, glyceryl stearate/citrate, sodium	
		dicocoylethylenediamine PEG-15 sulfate	5.00
15	Arlamol® HD	Isohexadecane	5.00
	Belsil® CM40	Cyclomethicone	3.00
	Phase B		
20	pur. Water	Aqua	ad100
	Keltrol®	Xanthan gum	0.3
	Phase C		
	EP/O-Emulsion aus Beispiel 4		10.00
	Phase D		
30	Preservative	Preservative	q.s
	Summe		100.00

Zur Herstellung der EP/O/W-Emulsion wurden die einzelnen Phasen zunächst getrennt hergestellt. Dann wurden die Phasen A und B auf 60 °C erwärmt, worauf Phase A langsam in die Phase B gegeben wurde. Anschließend wurde homogenisiert, auf 40 °C abgekühlt und weiter homogenisiert. Anschließend wurde die Phase C unter Rühren zugegeben. Es

wurde weiter gerührt, bis sich eine durchschnittliche multiple Tröpfchengröße von 15 µm einstellte. Sodann wurde auf 30 °C abgekühlt, und Phase D wurde langsam eingetragen.

Die physikalische Stabilität der EP/O-, O/W- und EP/O/W-Emulsionen beträgt mindestens 5 3 Monate bei 50 °C und mehr als 6 Monate bei Raumtemperatur. Die Beurteilung erfolgte visuell und lichtmikroskopisch.

Beispiel 7

10 Lösung von Salicylsäure

Salicylsäure wurde bei Raumtemperatur in Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO) gelöst. Es war eine Lösung zugänglich, die mehr als 10 Gew.-% Salicylsäure in der Säureform enthielt. Die Lösung konnte in beliebigen Anteilen in C₁₂-C₁₅-Alkoholbenzoat 15 eingebracht werden, ohne dass es zu einer Ausfällung der Salicylsäure kam.

Beispiel 8

Dispersion von Micropigmenten

20 In Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO) wurden hydrophil oder hydrophob gecoatete Titandioxid-Micropigmente eingebracht. Als hydrophil gecoatetes Titandioxid wurde UV Titan M 212 (Kemira) eingesetzt, als hydrophob gecoatetes Titandioxid UV Titan M 262 (Kemira). Es war jeweils eine Dispersion zugänglich, die 40 Gew.-% Titandioxid in 60 Gew.-% Polyethylenglycolmonomethylether (7 EO) enthielt. Die Dispersion wies eine bessere Partikelgrößenverteilung auf als handelsübliche Dispersionen. Die Partikelgrößenverteilung wurde durch Laserlichtstreuung (Fraunhofer-Beugung) bestimmt. 100% der Partikel hatten einen Durchmesser von weniger als 1 µm, wobei der mittlere Teilchendurchmesser 350 nm betrug.

30 Beide Dispersionen konnten in beliebigen Verhältnissen in Wasser dispergiert werden, wobei der mittlere Teilchendurchmesser gleich blieb. Zudem konnten beide Dispersionen in beliebigen Verhältnissen in C₁₂-C₁₅-Alkoholbenzoat eingebracht werden, wobei ebenfalls die mittlere Teilchengröße gleich blieb. Die Dispersion konnte vollständig in C₁₂-35 C₁₅-Alkoholbenzoat integriert werden.

IFAC GmbH & Co.KG
Institut für Angewandte Colloidtechnologie

12.06.2002
I42312 SF/ewe

5

Patentansprüche

1. Verwendung von Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I)

10



(I)

mit der Bedeutung

15

R^1 C₁₋₄-Alkyl,

R^2 Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,

n im Mittel 1 bis 100,

m im Mittel 0 bis n/2

20

EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge vorliegen können,

als Lösungsmittel, Lösungsvermittler oder Dispergierhilfsmittel für in lipophilen und hydrophilen Medien unzureichend lösliche oder unlösliche organische Verbindungen und als Dispergierhilfsmittel oder kontinuierliche Phase für (Micro)pigment-Dispersionen.

30

2. Lösung von in lipophilen und hydrophilen Medien unzureichend löslichen oder unlöslichen organischen Verbindungen in Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I)



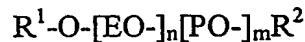
35

(I)

mit der Bedeutung

5 R¹ C₁₋₄-Alkyl,
 R² Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,
 n im Mittel 1 bis 100,
 m im Mittel 0 bis n/2
 EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die
 beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge
 vorliegen können.

10 3. Dispersion von (Micro)Pigmenten und/oder unlöslichen organischen Verbindungen
 in Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I)

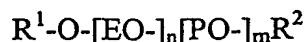


(I)

15 mit der Bedeutung

20 R¹ C₁₋₄-Alkyl,
 R² Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,
 n im Mittel 1 bis 100,
 m im Mittel 0 bis n/2
 EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die
 beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge
 vorliegen können.

4. Verwendung von Etheralkoholen der allgemeinen Formel (I)



(I)

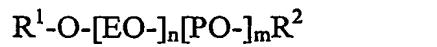
30 mit der Bedeutung

35 R¹ C₁₋₄-Alkyl,
 R² Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,
 n im Mittel 1 bis 100,
 m im Mittel 0 bis n/2

EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge vorliegen können,

5 als Lösungsvermittler zum Einbringen von kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agro-Wirkstoffen in Polyol-in-Öl-Emulsionen oder Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsionen.

10 5. Etheralkohol/Polyol-in-Öl-Emulsion, enthaltend mindestens einen Etheralkohol der allgemeinen Formel (I)



(I)

15 mit der Bedeutung

R¹ C₁₋₄-Alkyl,
R² Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,
n im Mittel 1 bis 100,
20 m im Mittel 0 bis n/2
EO, PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge vorliegen können,

in einer mit Öl nicht mischbaren Etheralkohol/Polyolphase, eine Ölphase und mindestens einen Emulgator.

6. Emulsion nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel (I) R¹ C₁₋₃-Alkyl, R² Wasserstoff, n im Mittel 2 bis 70 und m im Mittel 0 bis n/4 bedeuten.

30 7. Emulsion nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Etheralkohol ein Methanolethoxylat mit 5 bis 15 Ethylenoxid-Einheiten ist.

35 8. Emulsion nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass in der Etheralkohol/Polyolphase mindestens 50 Gew.-% Etheralkohol vorliegen.

9. Emulsion nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Etheralkohol/Polyolphase einen in der Phase gelösten kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agro-Wirkstoff enthält.
- 5 10. Verfahren zur Herstellung von Emulsionen nach einem der Ansprüche 5 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Etheralkohol/Polyolphase und die Ölphase, die jeweils Emulgator enthalten können, getrennt auf eine Temperatur im Bereich von 20 bis 90°C erwärmt und anschließend unter Rühren zusammengegeben werden.
- 10 11. Etheralkohol/Polyol-in-Öl-in-Wasser-Emulsion, enthaltend mindestens eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 5 bis 9 und zusätzlich mindestens eine wässrige Phase.
- 15 12. Verwendung von Emulsionen gemäß einem der Ansprüche 5 bis 9 und 11 in kosmetischen und/oder pharmazeutischen und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzungen.
- 20 13. Kosmetische und/oder pharmazeutische und/oder Agrowirkstoff-Zusammensetzung, enthaltend mindestens eine Emulsion gemäß einem der Ansprüche 5 bis 9 und 11.

IFAC GmbH & Co.KG
Institut für Angewandte Colloidtechnologie

12. Juni 2002
I42312 SF/ewe

Zusammenfassung

5

Etheralkohole der allgemeinen Formel (I)

10 $R^1-O-[EO-]_n[PO-]_mR^2$

mit der Bedeutung

15 R^1 C₁₋₄-Alkyl,

R^2 Wasserstoff oder C₁₋₄-Alkyl,

n im Mittel 1 bis 100,

m im Mittel 0 bis n/2

EO,PO von Ethylenoxid und Propylenoxid abgeleitete Grundbausteine, die beim Vorliegen beider Grundbausteine in beliebiger Reihenfolge vorliegen können,

20

werden als Lösungsmittel, Lösungsvermittler oder Dispergierhilfsmittel für in lipophilen und hydrophilen Medien unzureichend lösliche oder unlösliche organische Verbindungen und als Dispergierhilfsmittel oder kontinuierliche Phase für (Micro)Pigment-Dispersionen verwendet.